

Aus dem Institut für Neuropathologie
der Freien Universität Berlin, Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. J. Cervós-Navarro

DAS OLIGODENDROGLIOM
Elektronenmikroskopische Untersuchungen
bei fünf histologisch klassifizierten Oligodendrogliomen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Tjoe Ing Oei
aus Bengkulu (Indonesien)
Berlin 1972

1973

Aus dem Institut für Neuropathologie
der Freien Universität Berlin, Klinikum Steglitz
Direktor: Professor Dr. med. J. Cervós-Navarro

D A S O L I G O D E N D R O G L I O M

Elektronenmikroskopische Untersuchungen
bei fünf histologisch klassifizierten
Oligodendrogliomen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin



vorgelegt von:

Tjoe Ing O e i
aus Bengkulen (Indonesien)

Berlin 1972

Referent: Professor Dr. med. J. Cervós-Navarro

Korreferent: Professor Dr. med. B. Bingas



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 15. 1. 1973

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	1
Material und Methoden	4
Gradierung	5
Beschreibung der Befunde	6
Oligodendroglioma Grad I	6
Oligodendroglioma Grad II.....	10
Oligodendroglioma Grad III.....	12
Abbildungen	16
Diskussion	19
Zusammenfassung	25
Literaturverzeichnis	26
Lebenslauf	34

EINLEITUNG

Die 1900 von ROBERTSON beschriebene Mesoglia wurde 1919 beziehungsweise 1921 von RIO-HORTEGA mit Hilfe seiner Silberimprägnation dargestellt und in zwei Zellarten unterteilt: einmal die Mikroglia mesenchymaler Natur und zum anderen eine Gliazelle, die wegen der geringen Zahl ihrer Fortsätze Oligodendroglia genannt wurde. RIO-HORTEGA schrieb dieser Gliaart wegen ihrer Lokalisation im Gehirn eine "mechanische, trophische und myelinogene" Funktion zu, die in den letzten vier Jahrzehnten von mehreren Autoren unter Verwendung der Histologie (PENTA 1931; CLAYTON 1932; GREENFIELD 1933 und HILTON 1942), der Gewebezüchtung (CANTI und Mitarb. 1935; LUMSDEN und POMERAT 1951 und POMERAT 1952) und der Elektronenmikroskopie (LUSE 1955, 1960 und 1961; FARQUHAR und HARTMANN 1955; MAYNARD und PEASE 1955; BUNGE und Mitarb. 1961 und 1962; PETERS 1961 und 1964; MUGNANI und WALBERG 1963; LAMPERT 1965 und 1968; HAGER 1964 und 1968; MORI und LEBLOND 1970) nachgewiesen wurde.

In der Neuroonkologie wurde nach dem Erscheinen der klassischen Arbeiten von BAILEY und BUCY (1926 und 1929) das Oligodendrogliom vor allem dank den histologischen Untersuchungen von ZÜLCH (1941, 1951 und 1955) als die von der Oligodendroglia herstammende Geschwulst gut abgegrenzt. Auch die Gewebezüchtung (KERSTING 1961) hat einen wichtigen Beitrag zur histologischen Kennzeichnung dieser Tumoren geleistet.

Mehr oder weniger parallel zu diesen Untersuchungen entstanden die verschiedenen Malignitätsgradierungen, vor allem diejenigen von KERNOHAN und Mitarb. (1949) und RINGERTZ (1950).

KERNOHAN und Mitarb. teilten das Oligodendrogliom in vier Malignitätsstufen ein, deren letzte Stufe (Grad IV) dem Oligodendroblastom gleichgesetzt wurde. RINGERTZ

beschrieb innerhalb der Oligodendrogliome drei Malignitätsstufen, deren letzte Stufe (Grad III) das Glioblastom beziehungsweise "oligogliogene Glioblastom" darstellte. Anhand eigenen Materials konnte HENSCHEN (1955) die Definition vom oligogliogenen Glioblastom RINGERTZ erhärten.

Eine in eine andere Richtung weisende Frage ist es, ob innerhalb des Oligodendroglioms verschiedene Gruppen, und zwar aufgrund der morphologischen Unterschiede, abgegrenzt werden können.

ZÜLCH unterstrich 1955 unter Verwendung des Lichtmikroskops das Bestehen einer polymorphen Variante des Oligodendroglioms, deren Existenz BINGAS (1968) histochemisch nachweisen konnte.

Noch immer bereitet die Differentialdiagnose zwischen den dedifferenzierten Formen des Oligodendroglioms und des Glioblastoms dem Kliniker sowie dem Neuropathologen Sorge, weil die Behandlung beider Tumoren jeweils eine unterschiedliche ist.

Trotz der zahlreichen Arbeiten über das Oligodendrogliom und der daraus gewonnenen wichtigen Erkenntnisse blieben zwei wichtige Fragen bisher ohne endgültige Klärung. Diese beiden Aspekte bewegen sich in nahezu umgekehrten Richtungen, obgleich sie sich mit der Bearbeitung der gleichen Fakten beschäftigen. Einmal handelt es sich um die Frage, inwieweit das Oligodendrogliom nicht allein als ein einheitlicher Tumor anzusprechen ist, sondern bei fortgeschrittener Anaplasie fließende Übergänge vom Oligodendrogliom zum Glioblastom vorliegen können. Der primäre Unterschied zwischen den verschiedenen Oligodendrogliomen und den Glioblastomen

wäre die unterschiedliche Malignität, die nur sekundär zu morphologischen Differenzen führen würde. Zum anderen die Unterteilung des Oligodendroglioms in verschiedene Untertypen.

Die elektronenmikroskopischen Befunde über Oligodendrogliome sind äußerst spärlich und nur im Rahmen von zusammenfassenden Darstellungen mit den übrigen Hirntumoren behandelt worden (LUSE 1960; RAIMONDI und Mitarb. 1962). Allein der Kern der Oligodendrogliomzellen wurde in verschiedenen Details von VAZQUEZ und CERVÓS-NAVARRO (1969 und 1970) eingehend beschrieben.

Aus diesem Grunde untersuchten wir fünf Oligodendrogliome, die nach bestimmten histologischen Kriterien eingestuft wurden, unter dem Elektronenmikroskop. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in dieser Arbeit beschrieben und anhand des Schrifttums erörtert.

MATERIAL UND METHODEN

Untersucht wurden fünf Oligodendrogliome. Die klinische Symptomatik der fünf Patienten wird anhand eines Schemas dargestellt. Die wichtigsten Erkrankungszeichen werden kurz erwähnt. Dabei ist nur das Vorhandensein (= +) oder das Fehlen (= -) der jeweiligen Symptome angegeben. Die aktuelle Anamnese bezieht sich stets auf die letzte Aufnahme in der neurochirurgischen Abteilung. Die Anamnesedauer reicht bei den jeweiligen Fällen bis zu den ersten Erkrankungserscheinungen zurück. Es ist hierbei zu erwähnen, daß mit einem solchen Schema die Nuancen der einzelnen Symptome und die Intensität derselben übergangen werden.

Fälle	I	II	III	IV	V
Geschlecht	Mann	Frau	Frau	Frau	Frau
Alter	48 J.	26 J.	44 J.	39 J.	47 J.
Aktuelle Anamnese	1 J.	einige Monate	2 Mon.	einige Monate	3 Wo.
Anamnesedauer	6 J.	2 J.	6 J.	5 J.	9 J.
Tumorsitz	li fr	re te	re fr	li fr	re fr
Verkalkung	+	-	+	-	-
"Epilepsie"	+	-	+	+	+
Kopfschmerz	-	+	+	-	+
Schwindel	+	+	-	-	+
Erbrechen	-	-	-	-	+
Stauungspapille	-	-	+	+	+
Hemiparese	-	+	+	+	+
Sensibilitätsstörungen	-	-	-	-	-
Psychische Störungen	+	-	+	+	-
Somnolenz	-	-	-	+	+
Reflexasymmetrie	-	-	+	+	+
Rezidiv	1	1	0	0	2

GRADIERUNG

Die von uns angewandte Gradierung stützt sich zum Teil auf ein Schema, das von GULLOTTA und Mitarb. (1971) gebraucht wird, zum Teil auf die histologischen Befunde von ZÜLCH (1971) und BINGAS (1972).

Oligodendroglioma typicum isomorphe oder Oligodendroglioma Grad I (OI)

Obligate Charakteristika:

"Normale" Oligodendrogliazellen, die sich zu einer Honigwabenstruktur anordnen und an vielen Stellen Capillaren umgeben.

Gelegentlich:

finden sich trabantzellartige Strukturen; vor allem an der Peripherie des Tumors sind bei subpialer Verdichtung und Einwachsen in die Arachnoidea die neoplastischen Zellen zu erkennen. Die präexistenten Strukturen wie Ganglienzellen und Gefäße werden weitgehend verschont. Selten finden sich Gruppen eosinophiler, protoplasmareicher, anaplastischer Zellen, die in der Gegend degenerativer Bezirke mit vereinzelt Mitosen am meisten imponieren. Die Degenerationen bestehen dann aus kleinen Cysten und Schleimniederschlägen. Daneben sind dann und wann folgende Bildungen anzutreffen: Anordnung der Tumorzellen entlang den Gefäßen, Anordnungen kammartiger Strukturen entlang den Markstrahlen, Pseudorosetten und Verkalkungen.

Oligodendroglioma atypicum polymorphe oder Oligodendroglioma Grad II (O-II)

In dieser Stufe finden sich wenig isomorphe Gebiete. Neben Zellpolymorphie sind manchmal vielkernige und

hyperchromatische Zellen zu finden. Die Gefäß- und Endothelproliferationen sind bei den meisten dieser Tumoren ausgeprägt. Außer Mitosen werden aber auch mucoide und fein-cystische Degenerationen oft angetroffen.

Oligodendroglioma malignum oder
Oligodendroglioma Grad III (O-III)

Neben der ausgedehnten Polymorphie und Atypie werden vereinzelt, vor allem in der Peripherie des Tumors, pflanzenzellartige Anordnungen der Tumorzellen gefunden. Außerdem sind massenhaft Nekrosen, Gefäßproliferationen und Mitosen anzutreffen.

Nach unserer Malignitätsgradierung gibt es drei typische Oligodendrogliome (Fall I, II und III), ein polymorphes Oligodendrogliom (Fall IV) und ein malignes Oligodendrogliom (Fall V).

Bei allen Tumoren wurden während der Operation mehrere circa 1 mm^3 große Stücke entnommen, in 2,5 %igem (Fall III und V) beziehungsweise 5 %igem (Fall I, II und IV) Glutaraldehyd etwa 2 1/2 Std. und danach in isotonem 1 %igem OsO_4 fixiert. Die Einbettung erfolgte in Mikropal. Die restlichen Anteile der Tumoren wurden in Paraffin eingebettet und mit Haematoxylin-Eosin, Kresylviolett und nach van GIESON gefärbt.

BESCHREIBUNG DER BEFUNDE

Die drei Oligodendrogliome ersten Grades zeigen außer einigen kleinen Unterschieden ein isomorphes Bild der Gesamtstruktur und werden deswegen zusammen beschrieben.

Haupttumorzellen

Die Tumorzellen liegen vor allem in einer lockeren Zellordnung und begrenzen mit ihren häufig zarten unregelmäßigen Fortsätzen umschriebene elektronenoptisch dichte Räume, die angeblich aus Eiweißsubstanzniederschlägen bestehen.

Die Kerne sind rund-oval, elliptisch oder polygonal. An einigen Stellen werden mehrfach gelappte Kerne angetroffen, deren Ausschnitte im Inneren intracytoplasmatische Strukturen zeigen. Das Chromatinmaterial, das im Karyoplasma anzutreffen ist, gruppiert sich in einigen, meist in der Peripherie des Kernes gelegenen Verdichtungszone. Nukleoli - in Paaren vorhanden - und Sphäroidkörper werden häufig gefunden. In einer Tumorzelle findet sich ein intranucleäres stabförmiges Gebilde. Eine sich in Mitose befindliche Tumorzelle zeigt eine regelmäßige Anordnung des Chromatinmaterials. Der circumnucleäre Raum der Zellen wird von zwei parallel zueinanderverlaufenden Lamellen begrenzt.

Das Cytoplasma erscheint als ein schmaler Saum und enthält eine hohe Zahl von Organellen. Die Mitochondrien liegen meist in unmittelbarer Nähe des Kernes. Ihre Zahl ist je nach den Zellanschnitten unterschiedlich und schwankt zwischen einigen wenigen bis zu etwa 20/Zelle. Sie erreichen eine maximale Größe von 0,8 μ . Ihr kürzerer Durchmesser beträgt im Mittel 0,4 μ . Ihr Profil ist gestreckt oder rund-oval, so daß in den Zellanschnitten neben länglichen auch rund-ovale Konturen anzutreffen sind. In den großen Mitochondrien finden sich schräg, längs oder quer getroffene Christaeanschnitte. Bisweilen werden kreisförmige Gestalten innerhalb der Mitochondrienmembran als Ausdruck im Schnitt quer getroffener Tubuli gefunden. Dieser Befund wird unterstrichen durch das Vorkommen halbkreisförmiger, längs

angeschnittener Cristae. Die Mitochondrienmatrix ist meist homogen dicht.

Golgi-Zonen in typischer Bauweise kommen oft zur Darstellung. Neben den Schläuchen findet man zahlreiche Vesikel, die wie auch die Sacculi stark erweitert sein können. Sie sind meist nahe dem Kern zu sehen. Cilien, in der unmittelbaren Gegend der Golgi-Zone anzutreffen, sind nur vereinzelt vorhanden.

Das endoplasmatische Retikulum ist gut ausgebildet. Die granuläre Form ist weit stärker entwickelt als die glatte Form und besteht aus meist langen Räumen, die durch von Ribosomen besetzten Membranen abgegrenzt werden. Die freien Ribosomen liegen unregelmäßig über das Cytoplasma in Gruppen oder Ketten verteilt und sind vornehmlich für die elektronenoptische Dichte der Tumorzelle verantwortlich. Mikrotubuli werden häufig in den Zellanschnitten angetroffen. Dicht granulierte Cytosomen mit rund-ovalen bis länglichen Formen werden des öfteren im Cytoplasma gefunden. Diese Partikel haben einen Durchmesser von 300 - 500 nm.

Die Plasmalemmata sind bei den meisten Zellen klar dargestellt und haben einen überwiegend geschlängelten Verlauf. Manchmal bilden sie kurze Pseudopodien.

In der Mehrzahl der Zellanschnitte werden kompliziert übereinander gefaltete Zellfortsätze angetroffen. Die Tumorzellen werden von diesen gefalteten, etwa 500 nm breiten cytoplasmatischen Fortsätzen mehrfach begrenzt. Diese Fortsätze erscheinen im Schnitt durch die Faltungen als membranöse Systeme. Daß die einzelnen Tumorzellen diese eigenartigen Faltungen entwickeln, konnten wir anhand der angetroffenen Zellanschnitte wiederholt feststellen. Wenn auch innerhalb der spezifisch oligo-

dendrogliomatösen Gebiete eines einzelnen Tumors in dieser Beziehung Unterschiede vorhanden sind, weist doch jeder der Tumoren in der Regel ein einheitliches Entwicklungsmuster der Zellfortsätze auf. In allen diesen Oligodendrogliomen findet sich ein Grundtyp, bei dem die cytoplasmatischen Fortsätze dicht beieinander liegen und sich gegenseitig überlappen. Bei aller Verschiedenheit in der histologischen Anordnung der drei Tumoren bleibt jedoch das insgesamt einheitliche Bild der cytoplasmatischen membranösen Faltungssysteme eindeutig erkennbar. Basalmembranen werden nicht gefunden.

Andere Strukturen

In einigen Gebieten sind fibrilläre Astrocyten zu finden. Sie werden dadurch identifiziert, daß ihr Cytoplasma von dichten Cytofilamentenzügen durchsetzt wird.

Der unterschiedlich breite interzelluläre Raum ist meist von einem feingranulierten Material ausgefüllt. In einigen Anschnitten werden umschriebene optisch leere Gebiete erkannt.

Die Endothelzellen werden gegenüber dem perivaskulären Raum von einer Basalmembran abgegrenzt. Innerhalb des perivaskulären Raums erkennt man meistens weitere Basalmembranen, die bis zu etwa 14 Schichten aneinander gelagert sein können. Zwischen den einzelnen Basalmembranen liegt eine lediglich 10 nm breite helle Schicht. Die Basalmembranen reichen selten bis zu den Tumorzellen, die den perivaskulären Raum umgeben. Besonders wichtig ist aber, daß eine den Tumorzellen eigene Basalmembran nirgends nachzuweisen war.

Die Endothelzellen der häufig angeschnittenen Capillaren erscheinen hyperplastisch. Sie ragen mit ihren abgerundeten Profilen in das Gefäßlumen hinein; ihr Zellplasma zeigt reichlich Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum. Darüber hinaus sind gelegentlich in den angeschnittenen Endothelzellplasmen Gruppen von Cytosomen anzutreffen.

DAS OLIGODENDROGLIOMA ATYPICUM ET POLYMORPHE (O-II)

Haupttumorzellen

Die Tumorzellen liegen vorwiegend in einem lockeren Zellverband und werden hin und wieder von einem adielektronischen Material, das als ein granulärer Saum unterschiedlicher Breite zwischen den Tumorzellen verläuft, voneinander getrennt. Stellenweise werden dichte Zellanhäufungen beobachtet.

Die Zellkerne lassen in ihrer Mehrzahl unregelmäßige Profile erkennen. In den meisten Zellanschnitten imponieren sie vornehmlich durch ihre häufig bizarren Konturen und lassen sich deswegen von den Kernprofilen des Typs O-I unterscheiden. Darüber hinaus werden die rund-ovalen Zellen, die wir bei Typ O-I fanden, selten angetroffen. Das Kern-Cytoplasma-Verhältnis beträgt etwa 10/1. Das Cytoplasma stellt sich somit nur noch als dünner Hof um die mächtigen Zellkerne dar. Das Chromatin ist zum Teil in der Form unregelmäßig verteilter kugeligter Konglomerate, zum Teil als randständige Schollen anzutreffen. Auch lassen sich fädige und granuläre Elemente erkennen.

Zudem finden sich im Mittel zwei bis drei Nucleoli pro Kernanschnitt. Verschiedenartige Sphäroidkörper kom-

plettieren anschnittsweise das intranucleäre Struktur-
bild.

Die Mitochondrien sind in der Regel vom Cristatyp. Runde und spindelförmige Profile in der Mitochondrienmatrix sprechen jedoch auch für das Vorliegen tubulärer Typen. Obwohl sie in unmittelbarer Nähe des Kernes oder des endoplasmatischen Retikulums liegen, können sie in einzelnen Anschnitten auch in Cytoplasmaausläufern vorkommen. Ihre äußere Form ist variabel. Neben runden und ovalen können kolbig aufgetriebene und längliche Formen gesehen werden. Die reichlich angetroffenen Cristae und Tubuli verlaufen vorwiegend quer in paralleler Anordnung. Zuweilen können atypische irreguläre Verlaufsformen mit starker Faltung oder Überkreuzung der Cristae gefunden werden.

Golgi-Zonen sind häufig getroffen: In einem Zellausschnitt werden sie manchmal an drei bis vier verschiedenen Stellen gefunden. Sie stellen sich als Gebiete mit zahlreichen Doppelmembranen und Vacuolen dar. Auch Cilien in unterschiedlichem Entwicklungszustand werden abschnittsweise erkannt.

Das Cytoplasma ist auffallend dunkel und enthält relativ viele freie Ribosomen. Das granuläre endoplasmatische Retikulum ist spärlich und liegt meist in Form kurzer ribosomenbesetzter Lamellen vor, die gelegentlich reihenweise beziehungsweise angedeutet konzentrisch angeordnet sind. Das glatte endoplasmatische Retikulum zeigt die Form kleiner Vesikel und ist nur selten vorhanden. Mikrotubuli sowie Cytosomen finden sich relativ häufig.

Die kontrastreichen Plasmalemmata verlaufen meist gewunden. Auch bei diesem Typ finden sich mehrfach über-

einander gefaltete Cytoplasmaausläufer. Obwohl dieser Befund nicht auf jedem Zellschnitt erhoben werden kann, kennzeichnen diese eigenartigen Fältelungen von Zellfortsätzen jedoch die meisten angetroffenen Tumorzellen. Basalmembranen werden auch hier vermißt.

Andere Strukturen

Die mehrmals angeschnittenen - meist fibrillären - Astrocyten finden sich des öfteren in der Nähe von erhaltenen praeexistenten Strukturen wie Gefäßen. Eine regelrechte perivaskuläre Gliascheide ist jedoch nirgends zu erkennen.

Der interzelluläre Raum, der unterschiedlich breit ist, wird in den meisten Anschnitten von einem elektronendichten feingranulierten Material ausgefüllt.

Gelegentlich finden sich zwischen den mehrschichtigen Basalmembranen innerhalb des perivaskulären Raumes erweiterte, elektronenoptisch relativ leere Schichten. Sie erreichen dann und wann eine Breite von etwa 1 μ bei einer Länge von mehreren μ . Eine den Tumorzellen eigene Basalmembran wird auch hier nirgends gefunden.

Die Endothelzellen zeigen überall eine auffällig starke Entwicklung der Mitochondrien, der Golgi-Zonen und des endoplasmatischen Retikulums. Besonders ins Auge fallen die mehrmals aufgefundenen cytopemptischen Bläschen.

DAS OLIGODENDROGLIOMA MALIGNUM (O-III)

Haupttumorzellen

Die Tumorzellen liegen meist in einem lockeren Zellverband. In dem größten Teil der Anschnitte sind sie von

einer adielektronischen homogenen Substanz umgeben. Dichte Tumorzellkonglomerate werden hin und wieder gefunden.

Die Zellkerne der Oligodendrogliomzellen weisen in den meisten Zellanschnitten, wenn man sie mit dem Typ O-II vergleicht, eine geringe Atypie und Polymorphie auf. Die Kernprofile erscheinen im Schnitt weniger unregelmäßig und man erkennt wieder des öfteren rund-ovale und elliptoide Konturen. Das Kern-Cytoplasma-Verhältnis ist im allgemeinen zum Vorteil des Kernes gewandelt und beträgt mitunter 20/1. Nucleoli sind als vereinzelte Gebilde im Karyoplasma vorhanden, Sphäroidkörper werden vermißt. Bisweilen werden Erweiterungen der perinucleären Zisternen angetroffen; ihre Breite variiert zwischen wenigen und mehreren μ .

Die Mitochondrien erscheinen auf den Zellanschnitten erheblich polymorph. Einmal imponieren sie durch ihr Kaliber: runde neben kolbigen und polygonalen Formen, zum anderen durch ihre Maße: in Extremen erreichen sie einen maximalen Längsdurchmesser von 6μ bei einem kleinen Durchmesser von $0,3\mu$. Im letzteren Fall sind sie dünn ausgezogen und zeigen Abknickungen. Diese polymorphen Mitochondrienprofile erscheinen als Zeichen veränderter Tumorzellfunktionen. Die Innenstruktur läßt meist deutliche Cristae und dicht granuläres Material erkennen. Gelegentlich finden sich vesikuläre Gebilde als Folge quer durchgeschnittener Tubuli. Die Matrix zeigt helle, meist zentral gelegene Bezirke mit Verwaschung der Cristae. Häufig stößt man auf atypische Verlaufsformen mit konzentrischer Anordnung der Cristae.

Golgi-Zonen sind mehrmals anzutreffen. Sie liegen nahe dem Kern und werden dann als Vesikel oder als Schläuche

erkannt. Vereinzelt findet man in ihrer Nähe Cilien.

Das spärlich vorhandene granuläre endoplasmatische Retikulum übertrifft seine glatte Nebenform. Es ist üblicherweise zwischen den Mitochondrien als mit Ribosomen besetztes Lamellensystem aufzuweisen. Mikrotubuli finden sich normalerweise in den meisten Zellanschnitten, und zwar vor allem in den cytoplasmatischen Fortsätzen. Cytosomen kommen nur spärlich vor.

Andere Strukturen

Neben fibrillären Astrocyten sind Zellanschnitte mit länglichen, elektronenoptisch dichten Kernprofilen anzutreffen. Das Cytoplasma dieser als Mikroglia zu deutenden Zellen enthält vereinzelt bizarre Mitochondrien, aufgeblasene Golgi-Zonen und endoplasmatisches Retikulum.

Der unterschiedlich breite interzelluläre Raum ist von einem diskontinuierlichen, elektronenoptisch dichten Material ausgefüllt. Mikrofibrillen werden wie auch bei den übrigen Typen hier vermißt.

Am Typ O-III fällt das häufige Vorhandensein regressiver Merkmale wie hyperplastischer Gefäße auf.

Der perivaskuläre Raum besteht aus mehrschichtigen Basalmembranen, die einen geschlängelten Verlauf aufweisen.

Die Endothelzellen erscheinen deutlich gewuchert und zeigen zuweilen in das Gefäßlumen ragende Villi. Ihr Cytoplasma zeigt reichlich aufgetriebene Mitochondrien,

Golgi-Zonen und endoplasmatisches Reticulum. Manchmal sind diese Partikel in solchem Ausmaß aufgeblasen, daß sie wie vacuoläre Systeme den Zellanschnitt beherrschen. Gelegentlich werden Cytosomen erkannt.

Abb. 1: Oligodendrogliom Grad I. Tumorzelle in der Mitte mit übereinander gefalteten cytoplasmatischen Fortsätzen. Links Tumorzelle mit Bildung von Pseudopodien. Vergrößerung: 10.000 x.

Abb. 2: Oligodendrogliom Grad I. Tumorzelle mit kompliziert gefalteten Zellfortsätzen, die mehrmals aneinander grenzen. Vergrößerung: 18.000 x.

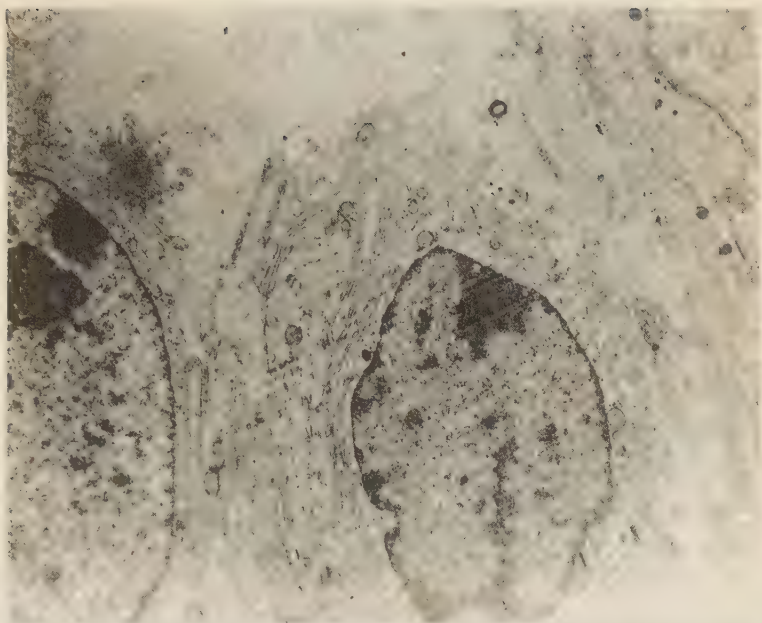


Abb 1

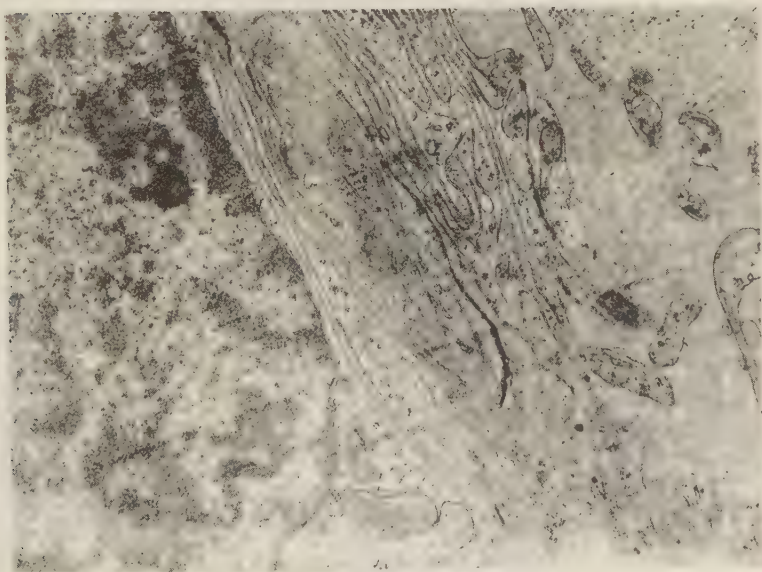


Abb 2

Abb. 3: Oligodendrogliom Grad I. Ausschnitte von Astrocyten bzw. astrocytären Fortsätzen mit zahlreichen dicht gepackten Cytofilamenten. Vergrößerung: 10.000 x.

Abb. 4: Oligodendrogliom Grad II. Polymorphie und Atypie der Tumorzellen. Das Cytoplasma der Zellen ist reich an Mitochondrien. Der interzelluläre Raum erscheint hier erweitert. Vergrößerung: 10.000 x.

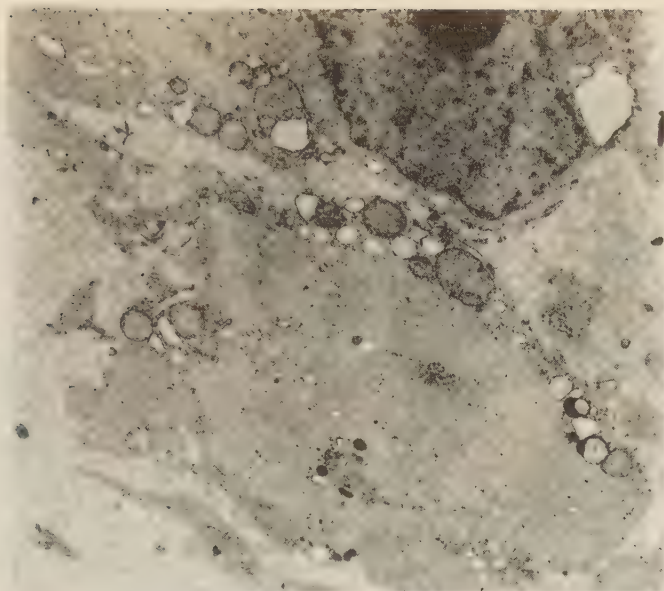


Abb. 3

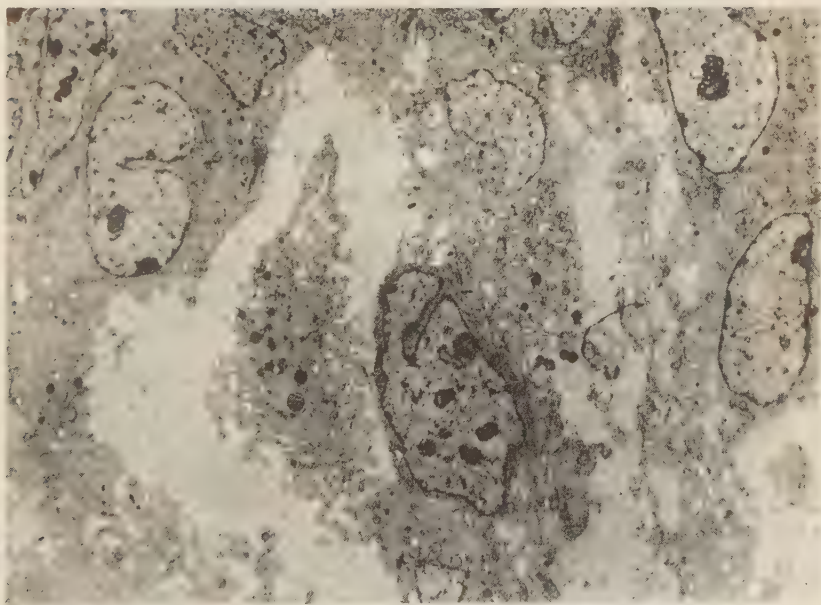
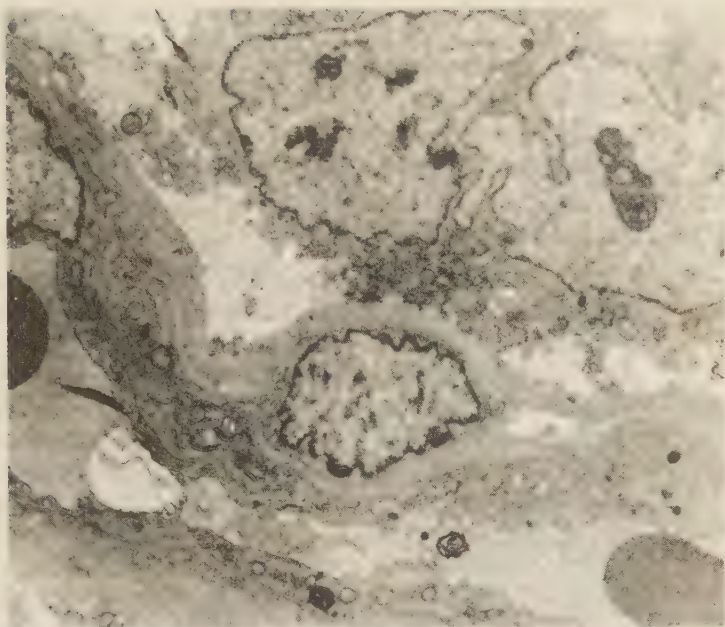


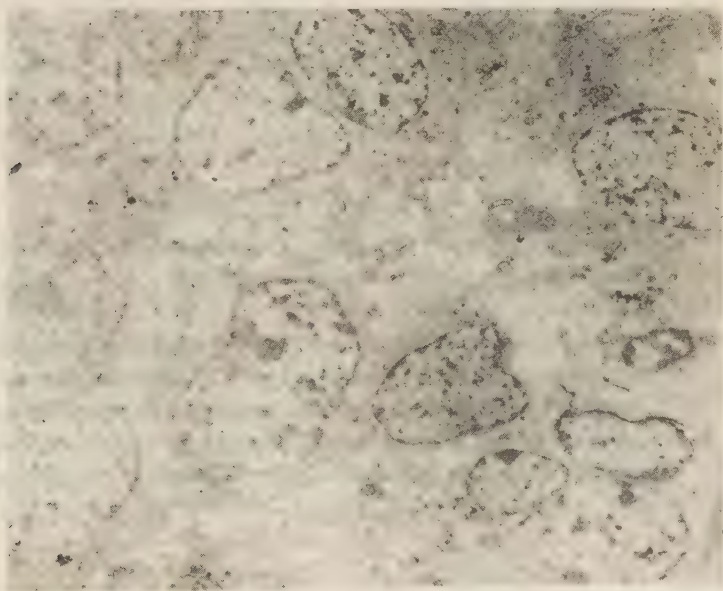
Abb. 4

Abb. 5: Oligodendrogliom Grad II. Gefäß mit mehrschichtiger Basalmembran, die die Endothelzellen von dem perivaskulären Raum abgrenzt. Ein Perizyt liegt zwischen zwei mehrschichtigen Basalmembranen eingebettet. Tumorzelle ohne eigene Basalmembran. Vergrößerung: 10.000 x.

Abb. 6: Oligodendrogliom Grad III. Übersicht. Relativ geringe Polymorphie und Atypie der Tumorzellen. Vergrößerung: 4.800 x.



A. 1. 1.



A. 1. 1.

DISKUSSION

Bei den untersuchten Tumoren handelt es sich um fünf Oligodendrogliome, die nach einer entsprechenden Grädierung als drei isomorphe, ein polymorphes und ein malignes Oligodendrogliom diagnostiziert wurden.

Das polymorphe Oligodendrogliom

Nach der Haupteinteilung von ZÜLCH (1955) in isomorphe und polymorphe Oligodendrogliome haben viele andere Autoren eine Differentialdiagnose dieser beiden Hirngeschwulste vorgenommen. BINGAS (1972) mit histologisch-histochemischen Untersuchungen sowie KERSTING (1961 und 1972) anhand der Gewebezüchtung und STAM (1959, 1966 und 1970) aus experimentellen und klinischen Beobachtungen konnten eine solche Tumoreinteilung erhärten

Die für den Typ O-II kennzeichnende Polymorphie und Atypie der Tumorzellen (ZÜLCH und WECHSLER 1968) konnten wir nachweisen. Dabei fanden wir ähnliche intranucleäre Gebilde und Sphäroidkörper, wie sie von VAZQUEZ und CERVOS-NAVARRO (1969 und 1970) beschrieben worden sind, und die bei den übrigen Oligodendrogliomen nicht oder viel seltener vorhanden waren.

Malignes Oligodendrogliom bzw. Glioblastom

Daß wir noch einen dritten Typ innerhalb der Oligodendrogliome unterscheiden, läßt sich in den Fällen verstehen, in denen man nach Prüfung aller histologischen Eigentümlichkeiten dieser Tumorart keine sichere Abgrenzung von den Glioblastomen zu ziehen vermag. GULLOTTA und BETTAG überprüften 1967 31 Glioblastome histologisch. Die ursprüngliche Diagnose konnte dabei nur in 7 Fällen bestätigt werden, bei 10 Fällen handel-

te es sich um primäre Hirnsarkome und bei den restlichen 14 Fällen um anaplastische Astrocytome oder Oligodendrogliome.

Beim Typ O-III fielen uns besonders auf: einmal die geringe Polymorphie und Atypie der Oligodendrogliomzellen: in dieser Beziehung also keine ausgeprägten regressiven Veränderungen im Vergleich mit Typ O-II; zum anderen das Vorhandensein von bizarren Mitochondrien, die zum Teil als Riesenmitochondrien anzusprechen sind. LUSE (1960 und 1962) vertrat die Meinung, daß die Riesenmitochondrien kennzeichnend für die Oligodendrogliome seien. In unserem Material haben wir ihr Vorkommen nur beim Typ O-III finden können. Autoren wie PALADE (1952) und BAXTER (1971) haben die mitochondriale Funktion im Zellstoffwechsel, besonders die oxydativer Art, beschrieben und VICTOR und WOLF (1937), HELLER und ELLIOTT (1955), POPE, HESS und ALLEN (1957) haben den höheren Sauerstoffverbrauch der Oligodendrogliome im Vergleich zu den Astrocytomen nachgewiesen. Daraus wäre zu entnehmen, daß die Oligodendrogliome und besonders die dedifferenzierten Formen einen hohen Sauerstoffverbrauch besitzen, was die Existenz der atypischen Mitochondrien bei ihnen nahelegen könnte. Mit dem häufigen Vorkommen der Riesenmitochondrien in dem Typ O-III ist auf jeden Fall der veränderte oxydative Stoffwechsel dieses Typs im Vergleich mit den anderen Typen festzustellen.

Gemeinsame histologische und cytologische Merkmale

Neben den Unterschieden zwischen den drei Typen von Oligodendrogliomen sind mehrere Gemeinsamkeiten aufzuweisen. Mikrotubuli haben wir in allen unseren fünf Tumoren als konstanten Befund nachweisen können. CERVOS-NAVARRO räumt den Mikrotubuli eine wichtige Rolle bei den Oligodendrogliomen ein (zitiert nach

BÜRKELE 1971). MANNWEILER und PALACIOS (1961) haben bei ihren vier untersuchten Oligodendrogliomen vereinzelt in Gruppen oder Bündeln geordnete filamentäre Strukturen gefunden. Auch LUSE (1960) und RAIMONDI (1966) erwähnen das Vorkommen von filamentartigen Strukturen, die sie Tonofibrillen bzw. Protogliofibrillen nannten. Inwieweit diese filamentären Strukturen mit Mikrotubuli identifiziert werden können, ist eine Frage der Fixierung. Seitdem die Glutaraldehydfixierung als Bestandteil des elektronenmikroskopischen Verfahrens allgemein angenommen wurde, sind Strukturen wie Mikrotubuli nämlich erstmals erkannt worden. Bezüglich der Funktion der Mikrotubuli sind die verschiedenen Untersucher sich noch nicht einig. LEDBETTER und Mitarb. (1963) und PORTER und Mitarb. (1964) haben bei Pflanzenzellen der Beziehung zwischen Mikrotubuli und "Cytoplasmaströmungen" beziehungsweise Cytoplasmabewegungen eine bedeutende Rolle zugesprochen. Nach Untersuchungen bei der Amöbe stellte WOHLFAHRT-BOTTERMANN (1964) eine Beziehung zwischen Mikrotubuli und Pseudopodien fest. Bei einem unserer Tumoren fanden wir vereinzelt Pseudopodien. Ob unsere Tumorzellen amöboide Funktionen haben, läßt sich anhand dieser Einzelfälle nicht allgemein festlegen (COSTERO und POMERAT, 1955).

Wir haben weiterhin eine unterschiedliche Zahl von "elektronendichten Körperchen" (GLEES, 1966) gefunden. HOSSMANN und WECHSLER (1965) beschrieben das Entstehen dieser granulierten Körperchen oder Lysosomen bei Spongioblastomen und messen der Einlagerung osmiophiler Körper, die in fortgeschrittenen Stadien miteinander verklumpen, große Bedeutung bei. Der besonders imponierende gemeinsame Befund bei allen unseren Oligodendrogliomen ist die Eigenschaft der Tumorzellen, ihre cytoplasmatischen Fortsätze zu falten und dabei benachbarte Tumorzellen zu überlappen. Obwohl dieses konstante

Verhalten jeden einzelnen Tumor kennzeichnet, finden wir diese Überlappungen der Zellfortsätze am ausgeprägtesten bei dem Typ O-I. Dabei konnten wir auch eindeutig feststellen, daß diese Fältelungsneigung einzelnen Tumorzellen zukommt. ROBERTSON und VOGEL (1962) haben bei zwei ihrer vier untersuchten Oligodendrogliome derartige Faltungssysteme aufgefunden. Ob es sich dabei um Bildungen der Tumorzellen selbst handelt, ist nicht festzustellen. 1968 beschrieb CERVOS-NAVARRO die SCHWANNsche Zelle als das Bauprinzip der Neurinome, aufgrund von ähnlichen Befunden bei fünf Acusticus- und vier spinalen Neurinomen. In den letzten Jahren haben viele Autoren (PETERS, 1960; BUNGE und Mitarb., 1962; METUZALS, 1963; LAMPERT, 1965, 1968; BUNGE, 1968) die schon in den zwanziger Jahren dieses Jahrhunderts von RIO-HORTEGA angenommene Ähnlichkeit der Oligodendroglia mit der SCHWANNschen Zelle bezüglich ihrer Funktion elektronenoptisch nachgewiesen.

Aufgrund der Erkenntnisse bezüglich der Oligodendrogliazelle im Zentralnervensystem und im Einklang mit unseren Befunden bei allen unseren Tumoren, nämlich dem Vorliegen der membranösen Fältelungssysteme, vermuten wir, daß diese Eigenschaft bei allen Oligodendrogliomen vorhanden ist, weil sie eine der Oligodendrogliazelle innewohnendes Merkmal darstellt. Deswegen ist bei allen Oligodendrogliomen, auch in den unterschiedlichsten anaplastischen Stufen, dieses einheitliche Muster der Faltung der einzelnen cytoplasmatischen Oligodendrogliafortsätze aufzuweisen. Als Folge dieser besonderen Eigenschaft der Oligodendrogliazellen können Begriffe wie "oligogliogene" Glioblastome nur gebraucht werden als Ausdruck des Vorhandenseins von Gruppen von Oligodendrogliazellen in einem Glioblastom. CERVOS-NAVARRO (1972) vermisse diese typische Fältelungen der Tumorzellfortsätze in allen der von ihm bis jetzt elektronenoptisch untersuchten Glioblastome.

Autochtone und reaktive Strukturen

In Nachfolge von früheren Autoren wie PENFIELD (1924), METZ und SPATZ (1924), RIO-HORTEGA (1928), D'AGATA (1950), FARQUHAR und HARTMANN (1957) haben BOUTEILLE, HOUDART und DELARUE (1965) mit Hilfe der Elektronenmikroskopie die Hypothese eines gemeinsamen histogenetischen Ursprungs von Astrocytomen und Oligodendrogliomen angenommen.

Wir haben in allen drei Typen neben den Oligodendrogliazellen Zellanschnitte gefunden, die als Astrocyten beziehungsweise Astrocytenfortsätze identifiziert werden konnten. Meistens handelt es sich um längliche, kernlose Zellanschnitte, die mit dichten Cytofilamentenzügen durchsetzt sind. Aber auch Zellanschnitte mit Kern und breitem Cytoplasma konnten wegen der eben genannten Cytofilamente den Astrocyten zugeordnet werden.

In dieser Beziehung ergaben sich bei den drei Gruppen keine Unterschiede. Man hat vielmehr den Eindruck, daß der wichtigste Faktor bezüglich der Anwesenheit astrocytärer Elemente die unterschiedliche Entfernung von der Tumorgrenze war. Auf jeden Fall konnte in gesicherten Grenzgebieten ein regelrechter Gliafilz, der aus dicht gepackten Astrocytenfortsätzen mit starker Cytofilamententwicklung bestand, erkannt werden. Da wir die Grenzgebiete nicht in allen unseren Fällen untersuchen konnten, ist eine qualitative Beurteilung der astrocytären Beteiligung bei unseren untersuchten Oligodendrogliomen nicht endgültig vorzunehmen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß in den Gebieten, wo die Entwicklung der Tumorzellen vermuten läßt, daß es sich um Anteile des Zentrums des Oligodendroglioms handelt, astrocytäre Elemente äußerst selten waren oder vermißt wurden. Daher sollten die Astrocyten in den Oligodendrogliomen, unbeachtet welcher Gruppe sie angehören, lediglich als reaktive Elemente des autochtonen Nervengewebes angesehen werden.

Weitere Beobachtungen der unseres Erachtens reaktiv bedingten morphologischen Alterationen im Bereiche der Gefäße, und zwar nahe der Peripherie des Tumors, bestärken diese Annahme. Die angetroffenen Endothelzellen lassen je nach dem Tumortyp, Tumorsitz oder Zellanschnitt abgeplattete, abgerundete oder tief ins Gefäßlumen ragende Konturen erkennen.

Regelrechte Gliascheiden, tumoreigene Basalmembranen oder in die Gefäße infiltrierende Tumorzellen haben wir nirgends gesehen.

Anhand der uns zugänglichen Befunde hiesiger Untersuchungen sind als naheliegendste Schlußfolgerungen zu ziehen:

1. Das Oligodendrogliom stellt einen einheitlichen Tumor dar, dessen Stammzelle der Oligodendroglia zuzuordnen ist.
2. Die von uns angewandte Gradierung hat sich elektronenmikroskopisch insofern bewährt, als wir die histologischen Befunde erhärten konnten. Hierbei sei erwähnt, daß wir uns in der Diagnose noch immer hauptsächlich auf die histologischen Kriterien stützen. Die Elektronenmikroskopie kann dabei wegen des großen Aufwands zunächst nur begrenzt angewandt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer einleitenden Besprechung der bis jetzt bekannten Untersuchungen der Pathomorphologie der Oligodendroglia und der Oligodendrogliome insbesondere wird die Brauchbarkeit einer Gradierung abgeschätzt, die nach bestimmten histologischen Kriterien eingeteilt ist. Diese enthält nach der Malignität steigende Stufen, wobei die zweite Stufe dem polymorphen Untertyp im Sinne von ZÜLCH gleichgesetzt wird. Die elektronenmikroskopischen Ergebnisse von fünf derartig eingestuften Oligodendrogliomen sind:

1. Das Oligodendrogliom ist im Gegensatz zu der Auffassung von RINGERTZ und KERNOHAN als ein einheitlicher Tumor aufzufassen, da das gleiche Entwicklungsmuster der neoplastisch-cytoplasmatischen Fortsätze bei allen untersuchten Tumoren aufgefunden wurde (Konstruktionsprinzip).
2. Die Polymorphie (ZÜLCH) der Oligodendrogliomzellen ist eine inhärente Eigenschaft, die keinen Bezug zur Malignitätsstufe aufweist.

LITERATURNACHWEIS

- BAILEY, P.,
CUSHING, H.: Tumors of the glioma group.
(J.B.Lippincott, Philadelphia 1926.)
- BAILEY, P.,
BUCY, P.C.: Oligodendrogliomas of the brain.
J.Path.Bact. 32, 735-751 (1929).
- BAXTER, R.: Origin and continuity of mitochondria. In: J.REINERT and H.URSPRUNG: Origin and continuity of cell organelles.
S. 46-59 (Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1971.)
- BINGAS, B.: Über die Bedeutung der Enzymhistochemie für die Klassifikation und Prognose der semibenen Gliome. Habilitationsschrift Freie Universität Berlin 1968.
- BINGAS, B.: Klinische, histologische und fermenthistochemische Befunde an semibenen Gliomen.
Acta Neuropath.(Berl.) 20, 43-54 (1972).
- BOUTEILLE, M.,
HOUDART, R.
DELARUE, G.: Arguments ultrastructuraux en faveur de l'unicité histogénétique des astrocytomes, glioblastomes, polymorphes et oligodendrogliomes.
Rev.Neurol. 112, 69-71 (1965).
- BUNGE, M.B.,
BUNGE, R.P.,
RIS, H.: Ultrastructure study of remyelination in an experimental lesion in adult cat spinal cord.
J.Biophys. & Biochem.Cytol. 10, 67-94 (1961).
- BUNGE, M.B.,
BUNGE, R.P.,
PAPPAS, G.D.: Electron microscopic demonstration of connections between glia and myelin sheaths in the developing mammalian central nervous system.
J.Cell.Biol. vol.12, 448-453 (1962).
- BUNGE, R.P.: Glial cells and the central myelin sheath.
Physiol.Rev. 48, 197-251 (1968).

- BÜRKEL, D.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei einem Oligodendrogliom des Kleinhirns.
Inaug.-Diss. Universität Bonn 1971.
- CANTI, R.G.,
BLAND, J.O.W.,
RUSSELL, D.S.: Tissue culture of gliomata.
Ass.Res.nerv.Dis.Proc. 16, 1 (1935).
- CERVÓS-NAVARRO, J.,
MATAKAS, F.,
LAZARO, M.C.: Das Bauprinzip der Neurinome.
Virchows Arch.Abt.A Path.Anat. 345,
276-291 (1968).
- CERVÓS-NAVARRO, J.: Persönliche Mitteilung (1972).
- CLAYTON, D.E.: A comparative study of non-nervous elements in the nervous system of invertebrates.
J.Ent. and Zool. 24, 1 (1932).
- COSTERO, I.,
POMERAT, C.M.: Standard cellular morphology of gliomas in vitro as compared with explanted normal brain cells.
Excerpta medica (Amst.) sect.8,
821 (1955).
- D'AGATA, P.M.: Richerche sulla morfologia e classificazione dell'oligodendroglia.
Riv.Neurol. 20, 81-127 (1950).
- FARQUHAR, M.G.: Neuroglial structure and relationships as seen with the electron microscope.
Anat.Rec. 121, 291 (1955).
- FARQUHAR, M.G.,
HARTMANN, J.F.: Neuroglial structure and relationships as revealed by electron microscopy.
J.Neuropath.Exp.Neurol. 16, 18-39 (1957).
- GLEES, P.,
HASAN, M.,
TISCHNER, K.: The cytological distribution of 'osmiophilic bodies' in the normal and degenerating lateral geniculate nucleus of the monkey.
Acta Neuropath.(Berl.) 8, 285-291 (1967).

- GREENFIELD, J.G.: Form of progressive cerebral sclerosis in infants associated with primary degeneration of interfascicular glia. J.Neurol.Psychopath. 13, 289-302 (1933).
- GULLOTTA, F.,
BETTAG, W.: Zur Frage der längeren Überlebenszeit bei Glioblastomen. Acta Neurochir. Vol.XVI, Fasc. 1-2, 122-128 (1967).
- GULLOTTA, F.,
KERSTING, G.,
WÜLLENWEBER, R.: Vortrag Düsseldorf 1971.
- HAGER, H.: Die feinere Cytologie und Cytopathologie des Nervensystems, dargestellt aufgrund elektronenmikroskopischer Befunde. Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie 67, Stuttgart: Fischer 1964.
- HAGER, H.: Pathologie der Makro- und Mikroglia im elektronenmikroskopischen Bild. Acta Neuropath. Suppl.IV, 86-97 (1968).
- HELLER, I.H.,
ELLIOTT, K.A.C.: The metabolism of normal brain and brain tumors in relation to cell type and density. Canad.J.Biochem.Physiol. 33, 395-403 (1955).
- HENSCHEN, F.: Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. In: Handb.spez.path. Anat.Histol. Bd.XIII, 3 (Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955).
- HILTON, W.: Nervous tissues and sense organs. J.Ent. and Zool. 34, 8-22; 42-50 (1942).
- HOSSMANN, K.-A.,
WECHSLER, W.: Zur Feinstruktur menschlicher Spongioblastome. Dtsch.Zeitschr.Nervenheilk. 187, 327-351 (1965).
- KERNOHAN, J.W.,
MABON, R.F.,
SVIEN, H.J.,
ADSON, A.W.: Simplified classification of Gliomas. In: Proc. Mayo Clin. 24, 71-75 (1949).

- KERSTING, G.: Die Gewebszüchtung menschlicher Hirngeschwülste (Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961).
- KERSTING, G.: Persönliche Mitteilung (1972).
- LAMPERT, P.W.: Demyelination and remyelination in experimental allergic encephalomyelitis.
J.Neuropath.Exp.Neurol. 24, 371-385 (1965).
- LAMPERT, P.W.: Fine structural changes of myelin sheaths in the central nervous system. In: G.H. BOURNE: The structure and function of nervous tissue (Academic Press New York 1968).
- LEDBETTER, M.C.,
PORTER, K.R.: A "microtubule" in plant cell fine structure.
J.Cell.Biol. 19, 239-250 (1963).
- LUMSDEN, C.E.,
POMERAT, C.M.: Normal oligodendrocytes in tissue culture.
J.Exp.Cell Res. 2, 103-114 (1951).
- LUSE, S.A.: Electron microscopy of the spinal cord.
Anat.Rec. 121, 333 (1955).
- LUSE, S.A.: The ultrastructure of normal and abnormal oligodendroglia.
Anat.Rec. 138, 461-492 (1960).
- LUSE, S.A.: Electron microscopic studies of brain tumors.
Neurology 10, 881-905 (1960).
- LUSE, S.A.: Ultrastructure of the brain and its relation to transport of metabolites.
Res.Publ.Assn.nerv.ment.Dis. 40, 1-24 (1962).
- LUSE, S.A.: Electron microscopy of brain tumors.
In: W.S. FIELDS and P.C. SHARKEY: The biology and treatment of intracranial tumors (C.C. Thomas, Springfield Illinois 1962).
- MANNWEILER, K.,
PALACIOS, O.: Ultrastrukturelle Untersuchungen an menschlichen Hirntumoren und deren Gewebeskulturen.
Beitr.path.Anat. Bd.CXXV, 325-356 (1961).

- MAYNARD, E.A.,
PEASE, D.C.: Electron microscopy of the cerebral cortex of the rat. Anat.Rec. 121, 440-441 (1955).
- METUZALS, J.: Ultrastructure of myelinated nerve fibers in the central nervous system of the frog. J.Ultrastr.Res. 8, 30-47 (1963).
- METZ, A., SPATZ, H.: Die HORTEGAschen Zellen (= das sogenannte "dritte Element") und über ihre funktionelle Bedeutung. Z.Neurol.Psychiat. 89, 138-170 (1924).
- MORI, S.,
LEBLOND, C.P.: Electron microscopic identification of three classes of oligodendrocytes and a preliminary study of their proliferative activity in the corpus callosum of young rats. J.Comp.Neurol. 139, 1-30 (1970).
- MUGNAINI, E.,
WALBERG, F.: Ultrastructure of neuroglia. Ergebn.Anat.Entwickl.-Gesch. 37, 194-236 (1964).
- PALADE, G.: An electron microscope study of the mitochondrial structure. J.Histo- & Cytochem. 1, 188-211 (1953).
- PENFIELD, W.: Oligodendroglia and its relation to classical neuroglia. Brain 47, 430-452 (1924).
- PENTA, P.: Studi sulla neuroglia. I quattro tipi di oligodendrociti secondo del Rio Hortega. Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 6, 15-17 (1931).
- PETERS, A.: The formation and structure of myelin sheaths in the central nervous system. J.Biophys. & Biochem.Cytol. 8, 431-446 (1960).
- PETERS, A.: Observations on the connexions between myelin sheaths and glial cells in the optic nerves of young rats. J.Anat.(Lond.) 98, 125-134 (1964).

- POMERAT, C.M.: Dynamic neurogliology.
Tex.Rep.Biol.Med. 10, 885-913
(1952).
- POPE, A.,
HESS, H.H.,
ALLEN, J.N.: Quantitative histochemistry of
proteolytic and oxydative enzymes
in human cerebral cortex and brain
tumors. In: Progress in Neurobio-
logy vol.2, ed. H. WAELSCH, P.B.
Hoeber, New York 1957.
- PORTER, K.R.,
LEDBETTER, M.C.,
BADENHAUSEN, S.: In: M.TITLBACH: Elektron microscopy,
vol.B, Biology 119 (Czechoslovak
Academy of Sciences, Prag 1964).
- RAIMONDI, A.J.,
MULLAN, S.,
EVANS, J.P.: Human brain tumors: An electron
microscopic study.
J.Neurosurg. 19, 731-753 (1962).
- RAIMONDI, A.J.: Ultrastructure and the biology of
human brain tumors. In: Progress in
Neurological Surgery vol.1 (S.Karger,
Basel-New York 1966).
- RINGERTZ, N.: Grading of gliomas.
Acta path.scand(Copenh.) 27, 51-64,
(1950).
- RIO-HORTEGA, P. del: El "tercer elemento" de los centros
nerviosos.
Bol.Soc.Esp.Biol. 9, 69 (1919).
- RIO-HORTEGA, P. del: Estudios sobre la neurologia. La
glia de escasas radiaciones (oligo-
dendroglia).
Bol.Real.Soc.Esp.Hist.Nat. 21,
63-92 (1921).
- RIO-HORTEGA, P. del: Tercera aportacion al conocimiento
morfológico y interpretacion
funcional de la oligodendroglia.
Mem.Real.Soc.Esp.Hist.Nat. 14,
5-121 (1928).
- ROBERTSON, W.F.: A textbook of pathology in relation
to mental diseases (William F. Clay,
Edinburgh 1900).
- ROBERTSON, D.M.,
VOGEL, F.S.: Concentric lamination of glial
processes in oligodendrogliomas.
J.Cell.Biol. 15, 313-334 (1962).

- STAM, F.C.,
SCHOLTEN, J.M.: Histopathogenesis and malignant degeneration of experimental oligodendrogliomas in the rat. In: A.BIEMOND: Recent neurological research (Elsevier Publishing Company, Amsterdam-London-New York 1959).
- STAM, F.C.: Oligodendroglioma typicum et atypicum. Ned.T.Geneesk. 110/14, 703-704 (1966).
- STAM, F.C.: Persönliche Mitteilung 1970.
- VÁZQUEZ, J.J.,
CERVÓS-NAVARRO, J.: Intranucleäre stabförmige Gebilde bei einem Oligodendrogliom. Acta Neuropath.(Berl.) 13, 289-293 (1969).
- VÁZQUEZ, J.J.,
ORTUNO, G.,
CERVÓS-NAVARRO, J.: An ultrastructural study of spheroidal nuclear bodies found in gliomas. Virchows Arch.Abt.B Zellpath. 5, 288-293 (1970).
- VICTOR, J.V.,
WOLF, A.: Metabolism of brain tumors. Res.Publ.Assoc.Res.nerv.ment.Dis. 16, 44-58 (1937).
- WOHLFARTH-BOTTER-
MANN, K.E.: Differentiations of the ground cytoplasm and their significance for the generation of the motive force of ameboid movement. In: Primitive motile system in cell biology, ed. by R.D.ALLEN and N. KAMIYA, S. 79-108 (Academic Press New York 1964).
- ZÜLCH, K.J.: Das Oligodendrogliom. Z.Neurol. Berlin 172, 407-482 (1941).
- ZÜLCH, K.J.: Die Hirngeschwülste in biologischer und morphologischer Darstellung (Joh. Ambr.Barth, Leipzig 1951) 2. Auflage 1956.
- ZÜLCH, K.J.: The problems in the diagnosis of oligodendrogliomas. Excerpta medica (Amst.) sect.8, 816 (1955).
- ZÜLCH, K.J.: Biologie und Pathologie der Hirngeschwülste. Handb. der Neurochir. Vol.3 (Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1956).

ZÜLCH, K.J.,
WECHSLER, W.:

Pathology and classification of
gliomas.
In: Progress in Neurological
Surgery vol.2 (S. Karger, Basel-
New York 1968).

ZÜLCH, K.J.:

Atlas of brain tumors.
(Springer-Verlag Berlin-New York
1971.)

Lebenslauf

Am 17. April 1946 wurde ich, Tjoe Ing O e i, als viertes Kind des Sin Tjoan O e i und seiner Ehefrau Hong Kiauw O e i, geb. Injo, in Bengkulen (Indonesien) geboren.

Von 1952 - 1957 besuchte ich die Volksschule in Amsterdam, von 1957 - 1963 den Neusprachlichen Zweig des Naturwissenschaftlichen Gymnasiums (Pius X Lyceum) in Amsterdam.

Mit Beginn des Studienjahres 1963 nahm ich das Studium der Medizin an der Gemeente Universität zu Amsterdam. Dort legte ich 1966 das Physikum (Kandidatsexamen) und nach zweieinhalb Jahren das Staatsexamen (Doktoraalexamen) ab. Während der nächsten zwei Jahre arbeitete ich als Medizinalassistent an dem Universitätskrankenhaus der Freien Universität Amsterdam, wo ich im März 1971 die Approbation als Arzt erhielt.

Zur Zeit arbeite ich als Assistent im Institut für Neuropathologie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn.

